ChinaXiv合作期刊

临床研究

中老年男性血钙水平与糖尿病患病风险的相关性

傅晓敏[1,2],李 楠[1],林 敏[3],张 伟[3],成晓玲[1],刘敏燕[1],卢艳慧[1],李春霖[1]

[1]解放军总医院南楼内分泌科,[2]北京军区总医院保健科,北京 100853;[3]中国人民解放军装甲兵工程学院,北京 100072

摘要:目的 探讨中老年男性人群血钙水平与糖尿病风险相关性。**方法** 采用分层随机抽样方法抽取北京某两个社区男性3386人进行横断面调查研究,通过问卷调查、体格检查和抽血检测血钙、维生素D(VitD)等指标收集资料,将研究对象分为正常血糖组、糖尿病前期组及糖尿病组,采用方差分析及t检验,比较各组血钙、维生素D等指标,采用logistic回归分析探讨糖尿病相关危险因素。**结果** 3386例调查对象中血糖异常者占总人群的32.31%,糖尿病前期组及糖尿病组血钙、维生素D、肌肝水平显著高于无糖尿病组(P<0.05),年龄、体质量指数、维生素D、血钙、肌肝水平在糖尿病各组存在显著性差异(P<0.05);不同血钙水平组糖尿病患病率有显著性差异,随血钙水平升高,糖尿病患病率增加(P<0.05);logistic回归分析发现年龄、体质量指数、血钙、维生素D、肌肝水平等是诱发糖尿病的独立危险因素(P<0.05)。**结论** 中老年男性糖尿病患者存在血钙水平异常,随年龄升高、血钙水平增加,糖尿病患病风险升高,年龄、血钙、维生素D水平、体质量指数、肌肝等因素为诱发糖尿病的危险因素。

关键词:中老年男性;血钙;糖尿病;患病率

Correlation analysis of serum calcium levels and risks of diabetes mellitus in middle-aged and elderly men

FU Xiaomin[1,2], LI Nan[1], LIN Min[1], ZHANG Wei[1], CHENG Xiaoling[1], LIU Minyan[1], LU Yanhui[1], LI Chunlin[1]

[1]Department of Geriatric Endocrinology, General Hospital of PLA, [2]Department of Health care, Military General Hospital of Beijing, Beijing 100853, China; [3]Chinese People's Liberation Army Armored College of Engineering, Beijing 100072, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum calcium levels and the risks of diabetes mellitus (DM) in middle-aged elderly men. **Methods** A total of 3386 male subjects aged 40-79 years were selected from two local communities of Beijing using stratified random sampling for this cross-sectional survey. The survey was conducted using questionnaires, and all the subjects underwent physical examination and blood tests of serum calcium, vitamin D and other biochemical parameters. The subjects were divided into normal glucose group, prediabetic group and diabetic group to compare their blood biochemical parameters and analyze the risk factors of diabetes. **Results** The prevalence of diabetes and pre-diabetes was 32.31% in the 3386 subjects surveyed. Serum calcium, vitamin D and Creatinine (Cr) levels were significantly higher in pre-diabetic and diabetic groups than in the non-diabetic group (P<0.05), and age, body mass index, serum calcium, vitamin D, and Cr levels differed significantly between the former two groups (P<0.05). The prevalence of diabetes increased significantly with serum calcium level (P<0.05). Logistic regression analysis showed that age, body mass index, serum calcium, and serum vitamin D levels were independent risk factors for diabetes (P<0.05). **Conclusion** Male diabetic patients have abnormal serum calcium levels. An increased age and increased serum calcium levels are associated with higher risks of diabetes, and age, serum calcium, serum vitamin D, Cr, and body mass index are all risk factors of diabetes in men.

Key words: middle-aged, elderly men; serum calcium; prevalence; diabetes

2型糖尿病(T2DM)是当今人类需要共同面对的一个健康问题,在近30年中,T2DM的患病人数已成倍增加[1]。T2DM是一种常见代谢性疾病,血糖升高是其主要的临床表现及诊断标准[2]。当前大量的研究提示糖尿病的发病有着复杂的病理生理过程,主要包括:胰岛素分泌不足、靶细胞对胰岛素敏感性降低等。一些研究已证实空腹血糖受损是预测糖尿病发病的有效指标[3]。近几年,维生素D,血钙、血镁(Mg)等指标是许多学者研究的关注点[4]。然而,这些指标的异常是否与T2DM患病风险相关仍然未知。

钙是人体骨骼的重要组成部分,同时也是一个多

收稿日期:2015-06-12

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)(2014AA022301);保健专项科研课题(12BJZ42);解放军总医院临床科研扶持基金(2014FC-TSYS-1008)

The national high tech research and development program (863 Program) (2014AA022301).

作者简介:傅晓敏,在读博士研究生,主治医师,E-mail: 79988572@qq.com

通信作者:李春霖,博士,主任医师,博士生导师,电话:010-66876325,E-mail: lichunlin301@163.com; 李 楠,博士,主治医师,电话:010-66876325,E-mail: wsln_may07@163.com

chinaXiv:201712.00773v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00773v1

功能的细胞内信使，它贯穿主导了多种生物整个机体的循环，在多个通路中也扮演着重要的作用[5]。当前有研究显示高血钙与T2DM发病风险增加相关，而血钙水平似乎可以作为一个独立的指标预测糖尿病的发生[6-8]。但也有研究显示[9]，很多T2DM风险较高的人群的血钙都在正常范围，仅仅处于正常值的高限，很可能血钙的升高与T2DM风险的增加没有直接的关系。血钙是否是T2DM发病需要观测的1个新指标，在糖尿病风险预测中是否可独立于血糖预测糖尿病的发生，目前仍存在争议。为了进一步明确血钙与T2DM的关系，本研究回顾性地对3386例T2DM患者血钙、体质量指数、年龄及相关因素进行了分析。目的在于探讨男性血钙水平与T2DM发病风险的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集北京某两个社区男性常规查体人群5687例进行流行病学调查。入选标准：(1)年龄40~79岁，无急性感染等状况；(2)排除患有甲状旁腺功能亢进、恶性肿瘤、慢性肝肾功能不全、急性心脑血管疾病患者；(3)排除使用糖皮质激素治疗的患者；(4)排除半年内使用降钙素、维生素D、双膦酸盐等影响骨代谢的药物患者。去除病例资料不全者，最终有3386例纳入本研究分析。所有受试者均按照自愿参加的原则，并签署知情同意书，本研究已经解放军总医院伦理委员会批准。

1.2 方法

采用分层随机抽样方法进行横断面调查，所有研究对象由经统一培训的调查员进行病史问卷调查，并统一测量体质量、身高，体质量指数[BMI=体质量(kg)/身高(m^2)]。采用欧姆龙血压计测量静息状态下的血压3次，取3次测量的平均值。

1.3 实验室检查

受试者均在禁食8~10 h状态下，于次日早晨采集空腹静脉血。采取空腹血后即饮用含75 g无水葡萄糖的溶液，2 h后采集静脉血，将血液样品妥善保存，并于1周内检测完毕。所有血清标本均由具有资质的实验室人员统一检测。使用罗氏全自动分析仪(Cobas E601, Roch)测定空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、血钙(Ca)及肌酐(Cr)；通过罗氏电化学发光法(Roche Cobas C6000, Roch Diagnostics GmbH)测定25-羟维生素D(VitD)。

1.4 诊断标准

糖尿病前期(空腹血糖受损IFG与葡萄糖耐量异常IGT)。IFG：6.1 mmol/L≤FBG<7.0 mmol/L，2 h PBG<7.8 mmol/L；IGT：FBG<7.0 mmol/L，2 h PBG 7.8~11.1 mmol/L。糖尿病：2 h PBG≥11.1 mmol/L，FBG≥7.0 mmol/L。其余指标实验室诊断标准(参照解放军总医院检验科诊断标准)：Ca：2.09~2.54 mmol/L，VitD：20~32 ng/mL，TC：3.1~5.7 mmol/L，TG：0.4~1.7 mmol/L，HDL：1.0~1.6 mmol/L，LDL：0~3.4 mmol/L，Cr：30~110 μmol/L。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析，率的比较采用χ^2检验，符合正态分布计量资料均以均数±标准差表示，采用方差分析及t检验比较组间数据差异，采用spearman相关分析指标之间相关性，相关因素采用单因素及多因素logistic回归分析，以$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

本次研究共纳入男性3386例，按诊断标准分为血糖正常组2292例、糖尿病前期组542例及糖尿病组552例，年龄40~79岁，平均年龄65.97±2.97岁，其中血糖异常者占总人群的32.31%，糖尿病前期组及糖尿病组血钙水平显著高于无糖尿病组($P<0.05$)，维生素D水平也显著高于无糖尿病组($P<0.05$)，年龄、体质量指数、维生素D、血钙及肌肝水平在各组受试者差异有统计学意义($P<0.05$，表1)。

2.2 不同血钙水平各组指标比较

将研究对象的血钙水平按四分位分组后，进行分析。结果显示：校正年龄、BMI、SBP、DBP、TC、TG、HDL、LDL、VitD、Cr、FBG、2 h PBG后，以不同血钙水平组血糖异常的发生率差异有统计学意义，随血钙水平升高，血糖异常的发生率增加($P<0.05$，表2)。

2.3 糖尿病患病相关因素logistic回归分析

对血糖异常相关因素进行logistic回归分析，将是否有血糖异常作为因变量，将单因素分析有意义变量均作为自变量，采用前进法进行多因素非条件logistic回归分析，发现年龄、血钙、体质量指数、维生素D及肌肝水平等因素是发生血糖异常的独立危险因素($P<0.05$，表3,4)。

3 讨论

糖尿病是一种严重威胁人类健康的慢性代谢性疾病，除了与糖代谢紊乱、胰岛功能缺陷相关外，还与多种电解质的异常存在密切相关。尽管当前大量的研究提示糖尿病的发病有着复杂的病理生理过程，仍然有很多学者对可能罹患糖尿病的高危人群中的一些异常指标如维生素D、血钙、血清Mg有着浓厚的兴趣，因为其有可能明确糖尿病的某个病因或预示糖尿病形成的某个阶段[4]。

ChinaXiv合作期刊

表1 各组受试者临床及实验室结果比较

Tab.1 Comparison of clinical and laboratory data among the groups

	Total	Normal	Pre-DM	DM	*P*
Case (*n*)	3386	2292	542	552	-
Age(year)	65.97±2.97	54.19±17.62	74.02±10.28	76.19±9.62	<0.01
BMI(kg/m²)	24.92±2.97	24.62±2.97	24.96±2.97	25.25±2.99	0.02
SBP(mmHg)	129.29±16.31	129.57±16.19	129.17±14.97	128.25±16.08	0.121
DBP(mmHg)	76.65±10.76	77.09±10.80	76.85±10.68	76.17±10.25	0.684
TC(mmol/L)	4.73±0.96	4.70±0.92	4.75±0.96	4.72±0.99	0.653
TG(mmol/L)	1.46±0.98	1.41±0.98	1.53±1.05	1.42±0.77	0.156
HDL(mmol/L)	1.33±0.35	1.34±0.35	1.32±0.35	1.32±0.33	0.388
LDL(mmol/L)	2.93±0.82	2.87±0.79	2.94±0.80	2.94±0.85	0.859
VitD(ng/ml)	20.47±9.31	17.68±7.80	22.36±8.25	24.48±11.17	<0.01
Ca(mmol/L)	2.39±0.10	2.35±0.09	2.37±0.09	2.42±0.11	<0.01
Cr(mmol/L)	80.12±10.54	79.70±11.23	81.89±8.56	84.40±11.25	<0.01

BMI: Body Mass Index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TC: Total cholesterol; TG: Triglycerides; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; VitD: Vitamin D; Ca: Calcium; Cr: Creatinine.

表2 不同血钙水平各组指标比较

Tab.2 Comparison of the parameters between subjects with different blood calcium levels

Paramater	≤2.24	2.25-2.36	2.37-2.44	≥2.45	*P*
Case (*n*)	231	1263	1129	763	-
Age(year)	56.57±20.82	63.06±17.28	69.29±14.81	73.88±13.51	<0.01
BMI(kg/m²)	24.44±3.01	24.85±3.00	25.00±2.97	25.05±2.99	0.02
SBP(mmHg)	128.56±12.64	129.29±15.82	129.32±16.29	129.37±17.62	0.971
DBP(mmHg)	76.28±10.97	77.24±10.47	77.23±10.90	76.25±10.81	0.568
TC(mmol/L)	4.61±0.91	4.71±0.94	4.78±0.98	4.73±0.97	0.153
TG(mmol/L)	1.39±0.83	1.48±1.03	1.51±1.05	1.38±0.83	0.060
HDL(mmol/L)	1.40±0.36	1.32±0.35	1.30±0.33	1.31±0.35	<0.01
LDL(mmol/L)	2.84±0.72	2.93±0.82	2.97±0.83	2.86±0.84	0.050
VitD(ng/ml)	21.82±9.37	20.77±9.42	19.77±9.15	19.49±8.61	0.03
Cr(mmol/L)	82.46±9.11	79.25±10.08	75.14±8.51	72.43±9.76	<0.01
FBG(mmol/l)	5.47±1.01	5.84±1.01	6.15±1.03	6.52±1.36	<0.01
2hPBG(mmol/l)	6.67±2.24	7.16±2.47	7.36±2.41	8.14±2.73	<0.01
Pathoglycemi(%)	66(28.57)	378(29.93)	370(32.77)	280(36.70)	<0.01

钙是人体必需的重要微量元素之一,不仅以离子的形式参与人体各种生理功能和代谢过程,在人体多种细胞发挥重要作用,如肌肉收缩、酶的激活、激素分泌等,而且还参与骨骼的新陈代谢,其中骨骼和钙、磷代谢在糖尿病中的表现极为复杂[10]。细胞外的钙离子浓度受多种因素调节,如降钙素、活性维生素 D_3、胰岛素等调节因子在骨、肾、胰腺等组织中起重要的作用,在特定的病理生理状态下,其影响往往是非常复杂的。有实验研究结果表明在胰岛素的分泌过程中,钙离子扮演着第二信使这一重要的角色,从而进一步说明了钙离子与胰岛素和血糖密切相关[11]。

早期有研究认为,糖尿病患者存在低钙血症,主要原因有:一方面患者体内的高血糖状态,使大量的葡萄糖从尿中排出,由于渗透性利尿作用致使大量钙、磷流失;另一方面由于一些患者确诊时已存在糖尿病肾病并发症,由于1α-羟化酶活性受到影响,导致1-25$(OH)_2D_3$

chinaXiv:201712.00773v1

ChinaXiv合作期刊

表3 糖尿病患病相关因素的logistic回归分析指标赋值

Tab.3 Score assignment of the factors associated with diabetes in Logistic regression analysis

Factors	Valuation
Age	0: 40-49 y, 1: 50-59 y, 2: 60-69 y, 3: 70-79 y
Ca	0: ≤2.24, 1: 2.25-2.36, 2: 2.37-2.44, 3: ≥2.45
VitD	0：>24; 1: 20~24; 2: <20
BMI	0：>25; 1: 18.5~25; 2: <18.5
DM	0: Normal, 1: DM
Cr	Continuous variables
Smoking history	0: Non-smoking, 1: Pre-smoking, 2: Smoking
Drinking history	0: Non-drinking, 1: Pre-drinking, 2: Drinking

Ca: calcium; VitD: Vitamin D; BMI: Body Mass Index; Cr; creatinine.

生成障碍，使肾小管对钙、磷重吸收减少[12]。再者由于T2DM患者年龄较大，胃酸分泌及雄激素浓度下降，低钙血症可能与胃肠道吸收、年龄、饮食等因素有关。

本研究结果显示，3386例调查对象中血糖异常占总人群的32.31%，提示糖尿病及糖尿病前期在中老年男性中发生率较高。糖尿病前期组及糖尿病组血钙、维生素D水平显著高于无糖尿病组（P<0.05），提示糖尿病患者存在血钙及维生素D水平异常；钙以离子形式参与多种机体生理功能及代谢，本研究中受试者依据不同血钙水平进行分组，不同血钙水平组中血糖异常的发生率有显著性差异；随血钙水平升高，血糖异常的发生率也逐渐增加（P<0.05），提示血钙值与血糖值存在密切相关，血钙值似乎可以作为预测糖尿病患病风险的一个新指标。当前多种疾病如骨质疏松、肥胖等都有不同程度的血钙异常。本研究结果中年龄、体质量指数、血钙及维生素D水平在各组中也存在显著性差异（P<0.05）。随后的logistic回归分析发现年龄、血钙、维生素D水平、体质量指数及肌肝等因素是发生糖尿病的独立危险因素。提示年龄、血钙、维生素D水平、体质量指数及肌肝均与血糖异常密切相关，且随着年龄及血钙水平的升高罹患糖尿病的风险逐渐增加。

表4 糖尿病患病相关因素的logistic回归分析

Tab.4 Relevant factors of diabetes by Logistic regression analysis

Factors	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	OR	OR	95% CI
Age	0.141	0.026	28.771	0.00	1.152	1.094	1.213
Ca	6.437	2.146	9.001	0.003	20.706	9.317	40.767
BMI	0.112	0.033	11.652	0.001	1.854	0.788	2.136
VitD	0.022	0.016	5.967	0.001	2.029	0.838	3.043
Cr	0.052	0.014	14.355	0.00	0.949	0.924	0.975

早在20世纪60年代，就有学者通过病例对照研究提出了血钙和血糖之间存在密切的联系并得到广泛的认可[13]；当前本研究结果显示男性糖尿病患者存在血钙水平异常，随年龄增加、血钙水平升高，糖尿病患病风险也明显增加。这与近年来多数国外的临床研究结果相一致。Kim等[14]对1064例年龄超过40岁且血钙在正常范围的人群进行队列研究发现，把血钙进行四分位和五分位后研究发现，随着血钙浓度的增加，糖尿病 的患病率明显增加。另一项挪威的大型研究，Jorde等[15]对25，657例人群进行研究分析发现，血钙值（非空腹）在2.50~2.60 mmol/L的受试者比血钙值（非空腹）在2.20~2.29 mmol/L的受试者罹患糖尿病的风险高出49%，随后校正年龄、性别、体质量指数和吸烟等因素后发现血钙高值的受试者糖尿病患病率仍明显升高。相似的结果也出现在Lorenzo等[7]的一项前瞻性研究中，在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中，血钙浓度≥2.38 mmol/L的受试者比血钙浓度<2.38 mmol/L的受试者罹患糖尿病的风险高出79%。然而，也有研究结果表明血钙的浓度与糖尿病的患病率没有直接的联系。Zaccardi等[9]对2350例年龄42~60岁的无T2DM家族史的男性进行研究分析，发现血钙的浓度与罹患T2DM的风险无明显相关，随后对血钙进行四分位且在多因素分析中校正年龄、体质量指数、收缩压、HDL等因素后，仍未发现明显相关。

需要提出的是本研究作为一项横断面研究，存在一定程度的不足：(1)在本研究的研究人群中，仅纳入中老年男性，需要进一步确定在其他种族、青年男性及女性中是否存在一致的结果；(2)没有收集饮食方面的资料如：维生素D、钙的摄入情况；(3)所有血清血指标均为一次检测的结果，无重复检测，可能存在单次结果所带来的偏倚；(4)血清PH可直接影响血钙的测量值，应该考虑作为研究中的一个混杂因素，但本实验设计过程中未充分考虑，导致对血钙检测结果存在一定的误差。

综上所述，本研究结果表明在中老年男性中，血钙浓度与罹患糖尿病的风险密切相关，两者的相关性是独立于年龄、血钙、维生素D水平、体质量指数及肌肝等因素。且随着年龄及血钙水平的升高糖尿病的风险逐渐

chinaXiv:201712.00773v1

ChinaXiv合作期刊

增加。提示血钙值似乎可以作为预测糖尿病患病风险的一个新指标。同时糖尿病患者在控制血糖同时,需维持正常血钙水平。虽然当前各项对血钙与糖尿病的关系研究结果不尽相同,目前对血钙在糖尿病中究竟扮演"肇事者"的角色还是其他不良进程的一个指标,仍不十分清楚,但仍然需要高度关注。如果临床上遇见高血钙患者,应警惕罹患糖尿病的风险。为了进一步的明确两者之间的关系仍需大样本的前瞻性研究证实。

参考文献:

［1］ Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. Lancet 2011, 378: 31-40.

［2］ Inzucchi SE. Clinical practice.Diagnosis of diabetes. N Engl［J］. Med , 2012, 367(6): 542-50.

［3］ Diabetes Prevention Program Research Group. Strategies to identify adults at high risk for type 2 diabetes: the Diabetes Prevention Program[J]. Diabetes Care 2005 Jan, 28(1): 138-44.

［4］ Mattila C, Knekt P, Männistö S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes［J］. Diabetes Care, 2007, 30(10): 2569-70.

［5］ Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of Calcium signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000, 1(1): 11-21.

［6］ Becerra-Tomás N, Estruch R, Bulló M, et al. Increased serum Calcium levels and risk of type 2 diabetes in individuals at high cardiovascular risk[J]. Diabetes Care, 2014, 37(11): 3084-91.

［7］ Lorenzo C, Hanley AJ, Rewers MJ, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study［J］. Diabetologia, 2014, 57(7): 1366-74.

［8］ 王珊珊, 陈莉明, 常宝成, 等. 2型糖尿病患者血钙与糖代谢的相关关系［J］. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30: 26-30.

［9］Zaccardi F, Webb DR, Carter P, et al. Association between direct measurement of active serum Calcium and risk of type 2 diabetes mellitus: A prospective study［J］. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(6): 562-8.

［10］ Walker-Bone K, Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2001, 27(1): 1-18.

［11］Contreras-Ferrat A, Lavandero S, Jaimovich E, et al. Calcium signaling in insulin action on striated muscle［J］. Cell Calcium, 2014, 56(5, SI): 390-6.

［12］Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, et al. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK［J］. Int J Clin Pract, 2010, 64(3): 351-5.

［13］Jasiński K, Adamski A, Smarsz C. Plasma Calcium fractions in diabetes mellitus[J]. Pol Med J, 1968, 7(5): 1033-40.

［14］Kim MK, Kim G, Jang EH, et al. Altered Calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects: The Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study) ［J］. Atherosclerosis, 2010, 212(2): 674-81.

［15］Jorde R, Schirmer H, Njolstad I, et al. Serum Calcium and the calcium-sensing receptor polymorphism rs17251221 in relation to coronary heart disease, type 2 diabetes, cancer and mortality: the Tromso Study［J］. Eur J Epidemiol, 2013, 28(7): 569-78.

（编辑:经 媛）

chinaXiv:201712.00773v1